



TITLE:

<講演5>iPS細胞・これからの取組み

AUTHOR(S):

山中, 伸弥

CITATION:

山中, 伸弥. <講演5>iPS細胞・これからの取組み. 京都大学附置研究所・センターシンポジウム: 京都からの提言-21世紀の日本を考える (第9回) 「社会と科学者」 2015, 9: 77-97


ISSUE DATE:

2015-01-21

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/194282>

RIGHT:



講演 5

iPS 細胞・これからの取組み

京都大学 iPS 細胞研究所長・教授 山中 伸弥



ただ今ご紹介いただきました京都大学 iPS 細胞研究所所長の山中伸弥です。今日は、こんなにたくさんの方々にお集まりいただき、心より御礼申し上げます。また、この会を後援いただいております読売新聞社、東北大学、宮城県並びに仙台市の教育委員会の方々に心より御礼申し上げます。

私は、もともと整形外科医として社会人をスタートし、その後、現在の研究者に転じたわけです。理由は二つありました。一つ目は、整形外科医は手術が仕事なんですが、残念ながら、その手術があまり上手ではなかった、人の邪魔ばかりしてしまっていて、上の先生から「ジャマナカ」と、いつも呼ばれていました。

それが外科医を辞めた理由の一つです。もう一つは、私の先輩たち、本当に腕のいい外科医ばかりだったのですが、そのような先生方でも治せない病気やけががいっぱいあるという現実がありました。

ということで、今日三つのお話をしますが、まず最初に iPS 細胞が誕生するまでについてお話させていただきます。

整形外科医療領域で治らないけがや病気はたくさんありますが、その最たるものが脊髄損傷です。私も昔、ラグビーをしていました。知り合いの本当に元気だった若者が、たった一回のスクラムの事故で、その後の人生は、首から下、もしくは腰から下が麻痺してしまう。こういう状態になってしまうと、どれだけ優秀な整形外科医であっても、基本的に



iPS細胞・これからの取組み

2014年3月15日
京都大学 iPS細胞研究所(CiRA)
所長 山中 伸弥

講演の流れ

- iPS細胞が誕生するまで
- iPS細胞の医学応用
- iPS細胞と生命倫理

脊髄損傷



はどうすることもできません。また、いまだに治らない病気がたくさんあります。

例えば、ALS（筋萎縮性側索硬化症）と呼ばれている病気があります。この病気は全身の筋肉が麻痺していきます。数年でどんどん麻痺が進行して、もう最終的には呼吸もできない。ですから、人工呼吸をしないと生きていけない。また、全ての筋肉が麻痺していきますから、意思の疎通が一切できなくなってしまいます。

しかし、この病気の方は、考える力や物を感じる力、寒い、痛い、そういうことは完全に正常なんです。それなのに、周りと思の疎通ができなくなるという、ご本人にとってもご家族にとっても本当に大変な病気です。この病気も、これだけ医学が進んでも、いまだに根本的な治療法はございません。

このような治せないけがや病気の患者さんを、研修医としてではありましたが、担当していく中で、今治せない病気やけがを将来治せるようになるとしたら、それは基礎研究、医学研究であります。こういった二つの理由から、臨床医から研究者になろうと方向転換したわけであります。

そして、大学院にもう一度入り直し、4年間で学位を取り、さらに科学者としてのトレーニングをアメリカに渡って受けました。サンフランシスコのグラッドストーン研究所というところで、3年余りにわたって研究者としてトレーニングを続けました。

このアメリカ留学中に、いろいろなことを学びましたが、今でも私が大切にしている、

そのとき学んだことの一つがVWという言葉であります。当時の研究所長、現在、名誉所長をされているロバート・メイリー先生があるとき私たち若い研究者を集めて、「科学者として成功したかったらVWを忘れてはだめだ」とおっしゃいました。

メイリー先生は、当時も今もフォルクスワーゲンに乗っておられるので、VWというのはフォルクスワーゲンのことかと思ったんですが、この場合はフォルクスワーゲンではなくて、VWというのは「ビジョン・アンド・ハードワーク」です。

ビジョンというのは長期目標。しっかりした自分の目標を、ぶれない目標を持って、それに向かってハードワークすれば間違いなく成功するよという意味です。言うは易しなんですが、実行は大変です。私たち日本人はハードワークにかけてはどの国の人にも負けない自信があります。私も当時、本当に朝から晩まで土曜も日曜もずっと研究していました。

筋萎縮性側索硬化症(ALS)



米国でポストドク

Gladstone Institute (グラッドストーン研究所)



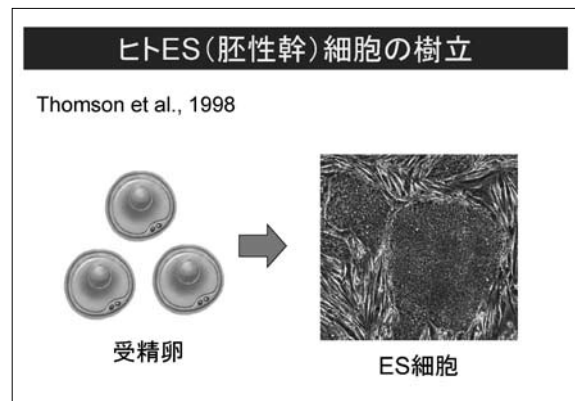
1993 ~ 1997

5

しかし、このビジョンといわれたら、一体自分は何のために、こんなに一生懸命研究してアメリカまで来ているんだろうと言われたときに、いい論文を出したいからとか、いいポストがほしいからとか、そういうこともあったのですが、それは自分のビジョンではないんだということを再認識しました。

私が研究者になったのは病気を治したいからだ、今治せない病気やけがを将来治す、そういう研究をしたいから研究をしているんだということをこのとき再認識しました。それからは、そのビジョンを忘れないようにしています。そして、それが、今では私たち iPS 細胞研究所のビジョンでもあります。

アメリカで、このVWという言葉にも出会いましたが、もう一つ出会った大切なものが E S 細胞（胚性幹細胞）と呼ばれる万能細胞です。Embryonic Stem Cells の略で E S 細胞です。これは 1981 年にマウスからイギリスとアメリカの研究者がつくり出しました。

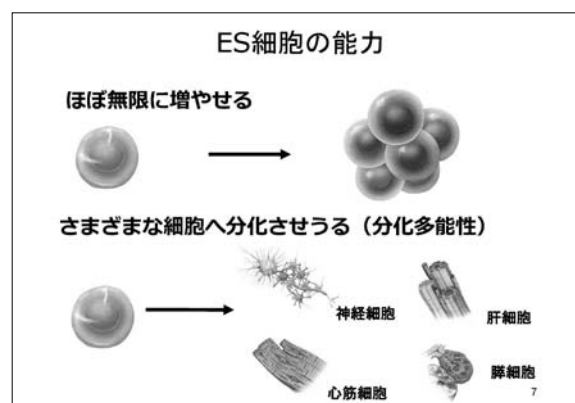


この細胞は受精卵から数日たった胚から作ります。受精卵というのは精子と卵子が受精してできるわけですが、受精後、ネズミの場合は3日ぐらい、人間の場合は1週間ぐらいなんですが、その間に細胞分裂を繰り返し胚になりお母さんの子宮の中でぷかぷか浮いています。そしてお母さんの子宮の壁に潜り込んで、着床と呼ばれる現象ですが、妊娠が成立するわけです。着床する前の胚、胚盤胞の中の細胞を取り出し、体外で長期培養して作製されたのが E S 細胞です。ですから、E S 細胞は受精卵に由来しますので、受精卵と同じ二つのすごい力を備えています。

まず一つは、ほぼ無限に増やすことができます。受精卵はたった1個なんですが、それが今、私たちの体には60兆個の細胞があるといわれています。たった1個が60兆個になる。すごい増殖力ですが、それと同じ力を E S 細胞は維持しています。お金と時間さえあれば、この部屋いっぱいぐらいに E S 細胞を増やすことも可能だと思います。

もう一つ受精卵と同じ能力があります。私たちの体には200種類以上の細胞があるんですが、それも受精卵から全てできます。それと同じ力が E S 細胞にもあります。E S 細胞から神経、肝臓、心臓、脾臓、皮膚、血液、全ての細胞を少なくとも理論的にはつくり出すことができます。

この二つの能力があるので、ときとして万能細胞と呼ばれるわけであります。受精卵は万能なんです。それを科学者が実験室で再現



したのがE S細胞であります。

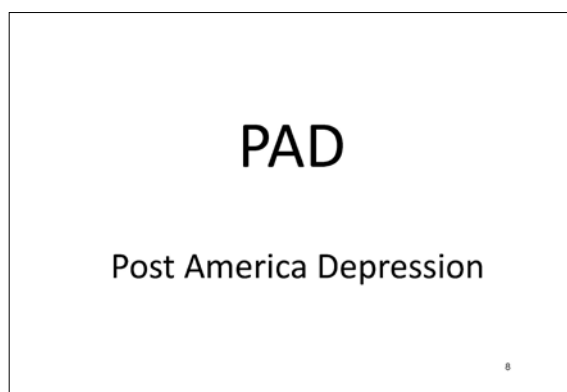
最初はネズミでできたのですが、このE S細胞によってネズミの必要な細胞を必要な量にして研究者が使えるようになりました。医学研究や生物学研究に多大な貢献をいたしましたので、このE S細胞を樹立されたイギリスのマーチン・エバンス先生は、僕たちの5年前にノーベル医学生理学賞を受賞されています。

アメリカでこの細胞に出会い、僕はこのE S細胞のとりこになりました。なぜE S細胞が、万能性を維持できるのだろうという研究を始めて、それにかかわるような遺伝子も幾つか見つけたりしました。アメリカでの研究が本当に楽しくて、ずっとアメリカにいたいなと思っていたのですが、留学してから3年たった1996年の春に、一緒に行っていた私の家内が娘2人を連れて私を残して日本に帰国しました。

ちょうど上の娘が小学生に上がる年でしたから日本で教育を受けさせたいという家内の意向がありました。その後、水や空気と一緒にではないのですが、いなくなって初めてわかるありがたさということで、これはやっぱり一人だと大変だということで、半年後ぐらいでアメリカの研究生生活を諦めて日本に帰りました。

アメリカから日本に帰って、最初はこのE S細胞の研究を続けて意気揚々としていたのですが、半年、1年ぐらいで病気になってしまいました。その病気の名前がPADという名前でありまして、これは多分ネット検索しても出てこないのではないかなと思います。

私たちが勝手につけた名前です。PADというのとはPost America Depression. Depressionというのは鬱病ですが、アメリカから帰ってきて鬱病になってしまった。アメリカは本当に研究環境がよく、周りにノーベル賞級の先生がたくさんおられて、そういう先生が“Hi, Shinya”といって、僕たちの研究を、それはもうグレートだと、素晴らしいと、頑張れと、いつも応援していただくわけです。



また、研究支援体制も整ってしまして、ネズミの実験とかをたくさんするわけですが、ネズミの世話ですとか、手術の準備とか、ちゃんと担当の人がおられて、私たち研究者は動物実験の手術や実験だけしていただらいという環境でした。それが日本に帰ってくると、僕の仕事は週2回、何百匹と飼っているネズミの世話ばかりで、自分が研究者なのかネズミの世話係なのかわからない状況でありました。

そのうちにだんだん元気がなくなっていき、また周りがお医者さんばかりで、同僚から、「山中先生、そのネズミの何とかいう細胞の研究もいいけれども、もうちょっと人間の病気に関係したことをしたほうがいいんじゃないか、君の将来のことを考えたら」と忠告をされました。ありがたい忠告なのですが、自分の研究が評価されないとどんどん元気がな

くなっていくわけです。

そうすることでPADになってしまいました。自分のビジョンは人間の病気を治すことで、ネズミの病気を治したいわけではないわけですから、これではもうだめかなという気になりました。手術は下手だったのですが、整形外科医にもう一度戻る寸前まで追い込まれていました。ちょうど1990年代の、前の世紀の終わりがけのころです。

しかし、そのとき偶然にも僕の人生で二つの出来事が起こり、このPADを克服することができました。

一つ目が1998年、米国ウィスコンシン大学のトムソン先生が人間のES細胞をつくられました。それまでネズミしかなかったのが、人間の余剰胚を使って、ほぼ無限に増やせて、どんな細胞もつくれるES細胞をつくられたわけです。

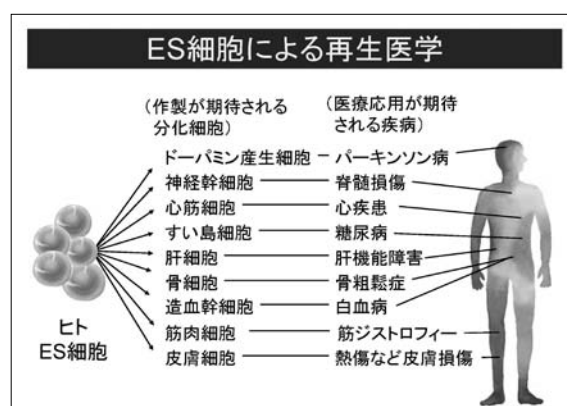
これは僕にとって大きなニュースでした。なぜかという、人間のES細胞をつくれば、人間のいろいろな細胞を大量につくり出すことができるわけです。いろいろな病気やけが、例えばたった1種類の細胞の機能不全で起こる病気やけがは、その細胞さえ補ってあげたら機能回復できる可能性が高いわけです。

今までは、そういう細胞をつくれなかったのが、人間のES細胞ができると、いつでも、どこでも、そういう細胞が準備できる可能性があるわけですから、再生医学の切り札としてES細胞が大きく期待されるようになりました。

これを見て私は、自分がやっていたネズミのES細胞の研究が人間の再生医学につながる可能性があるということがわかり、すごく勇気づけられたのを覚えています。

ただ、ES細胞には大きな問題があります。人間の受精卵を使いますから、アメリカの共和党は、いまだに受精卵を使う研究には強く反対しています。いまだに大統領選挙のときの争点の一つになるくらいです。カトリック教会も同様の態度をとっておられます。ですから、当時も今も、人間のES細胞を使うことに対しては反対の立場をとられている方も多いのです。

人間のES細胞は1998年にできましたが、日本にいた私は、依然としてマウスのES細胞しか使えないという状況がその後何年も続きました。ですから、この人間のES細胞だけだったら、私はPADを克服できなかったと思います。



ところが、もう一つ思いもかけない出来事がありました。1999年に奈良先端科学技術大学院大学で助教授（現在の准教授）として採用していただき、自分の研究室を初めて持たせていただきました。助教授ですが研究室のボスになったわけです。そして、この奈良先端大はアメリカに近いような素晴らしい研究環境がございます。周囲にある京都大学や大阪大学などの若手の教員を、新進気鋭の研究者を助教授、教授で呼んでこられました。また、素晴らしいいろいろな工学の機械とかもあり、本当にアメリカに近いような環境です。



また、ここは大学院しかない大学ですが、全国の理系の大学を卒業した学生さんが毎年4月に大学院生としてやってくる。そういう素晴らしいところだったわけでありです。ここに行ったことによって、もう一度、研究を続けようと思い直し、PADを克服することができたわけでありです。

奈良先端大では、毎年4月になると百数十名の学生さんが入ってきて、20ぐらいの研究室で争奪戦を繰り返すというシステムだということがわかりました。しかも、研究室を選ぶ権利は学生さんの方にある。研究室当たりの学生さんの数は決まっていますので、人気のあるところには、どんどん学生さんが来て、入試の成績の上位の人から希望のところに入っていく。人気のない研究室は、そういうところからあぶれた学生さんがやってくる。もっと人気のないところには誰も来ないという、すごいシステムだということがわかりました。

これはちょっと焦りました。なぜかというと、僕は全く無名で、ほかは全部教授なのに一人だけ助教授ですし、ほかの研究室に比べて半分ぐらいの実験室の広さ、それでも十分広かったんですが、そういうことで非常に不利な立場で、大学院大学ですから大学院生ゼロだったら非常に困った立場になるわけです。

どうしようと思ったときに思い出したのがVWでした。しっかりした研究室のビジョンを示せば学生さんは来てくれるかもしれないと思って考えたのが、今やっている研究のビジョンです。

人間のES細胞ができて医学応用が期待されている。でも、人間のES細胞には、受精卵の使用であるとか、また、患者さんご本人の細胞ではないので、移植すると拒絶反応を起こしてしまうという大きな問題があったわけです。僕の研究室はそれを克服しますと。具体的には、受精卵からではなくて、患者さんご自身の体の細胞、皮膚の細胞とか血液の細胞から細胞をリセットして、例えばコンピューターはハードディスクとかUSBにいっぱい書き込んでもリセットしたら、また真っ白に戻りますが、それと同じように、分化し

た細胞をリセットして受精卵のような状態に戻して、ES細胞と同じような万能細胞、専門用語では多能性幹細胞と言いますが、それをつくり出すというビジョンを掲げました。そして、4月に百数十名の学生さんの前で、うちの研究室のビジョンはこれですと説明したことを覚えています。

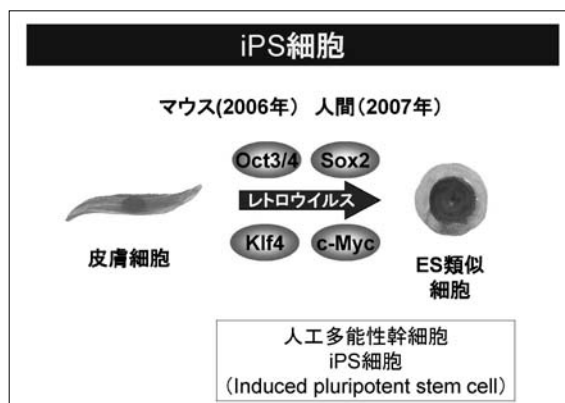
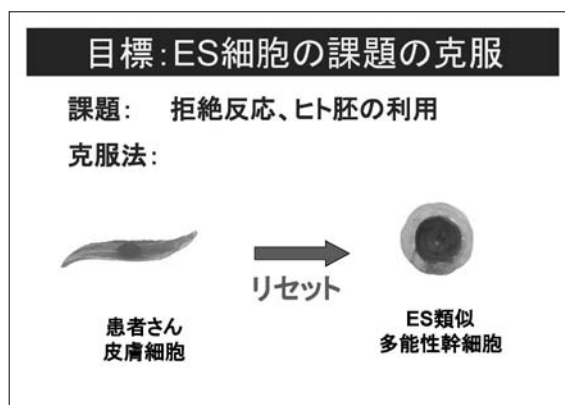
私も研究を始めて10年近くたっていましたから、このビジョンが非常に難しく、達成するには20年、30年にかかる、もしかしたらできないかもしれないということは十分わかっていましたが、そういうことは一切言わずに、出来たらどれだけいいかということだけを一生懸命説明しましたところ、見事に3名の学生さんが入ってきてくれました。実は、20名ぐらい希望してくれて、大変な騒ぎだったんです。

成績上位の学生から入ってきます。この海保さん、徳澤さんという女性トップ5の成績でしたから、この2人はもう実力で入ってきたんです。高橋君は成績はまあまあだったんですが、面接したところ、僕は一発で彼のファンになり、この学生は絶対うちの研究室で欲しいと、ハートが素晴らしいと思いました。そして、うちの研究室に入ってきてくれました。

この3人が山中研究室の第1期生です。本当に僕はラッキーでした。選ぶ権利は学生さんのほうにあるわけですので、本当にこの3人がいなかったら、どうなっていたんだろうと今でも思っています。

彼らが一生懸命頑張ってくれて、この海保さん、徳澤さんは高橋君を温かく教育してくれました。僕も一生懸命教えたわけですが、彼らの頑張りで、20年、30年かかると思っていたiPS細胞が6年でできました。2006年に、ネズミの皮膚の細胞に、ここに示しました四つの遺伝子を同時に導入しますと、あら不思議という感じでES細胞にそっくりな万能細胞ができることがわかりました。その細胞を人工多能性幹細胞と名付け、英語表記のinduced pluripotent stem cellsの頭文字をとってiPS細胞と名づけたわけでありました。翌年には、私たちのグループやアメリカの幾つかのグループが、人間でも同じことに成功し、人間のiPS細胞が2007年にできたわけでありました。

繰り返しになりますが、このiPS細胞をつくったのは私ではなく、中心となったのは、この3人です。3人いた学生さんのうちの海保さんは修士で就職されたのでiPS細胞に直



接はかかわっていないのですが、彼女の貢献も大きいです。直接かかわってくれたのは、この2人のドクター（博士課程）までいった高橋君と徳澤さん、そして、一阪さんという実験をしてくれる、僕の研究室の最初の技術員ですが、この3人が実際に iPS 細胞をつくった3人です。

こうしてできた iPS 細胞ですが、私たちのビジョン、iPS 細胞を使って病気を治したい、けがを治したいということについてお話をします。

今、どういうことを目指しているかをお話します。例えば、今私は 51 歳なんですけど、幸いにして健康で、マラソンも時々走ります。例えば、私が数年前から心臓が悪くなってしまい、心不全で寝たきりだと仮定してください。そういう人は、アメリカだったら心臓移植で治療します。今、アメリカでは心臓移植をした方のスポーツの大会とかもあるんですが、日本では心臓移植はほとんど行われません。だから、毎年多くの方が心臓移植を待っている間に亡くなっていると思います。日本はそういう状態なのです。

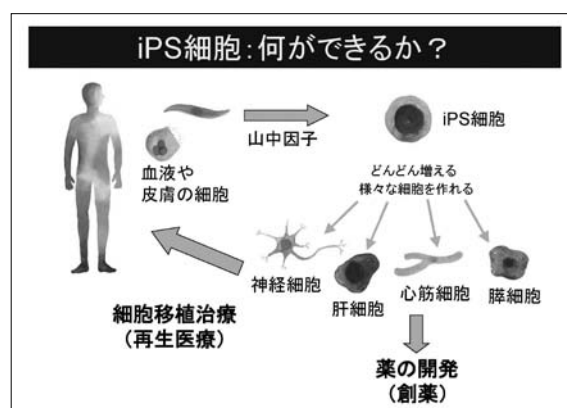
しかし、iPS 細胞ができたことによって、今どういうことが期待されているか。そういった患者さんから皮膚の細胞や血液の細胞を少しだけいただきます。そして、そこに先ほどお見せした遺伝子、山中因子と呼ばれることもあります。これを導入するだけで iPS 細胞という万能細胞ができるわけです。

iPS 細胞になると、大量に増やすことができます。増やした後で、今の例の場合は心臓の細胞を大量につくり出すことができます。この心臓の細胞は私の心臓の細胞です。私の皮膚や血液からつくったわけですから、私と同じ遺伝子を持っているわけです。でも、最大の違いは、今の例では私自身はもう既に病気になって寝たきりで、私の心臓の細胞は、もう元気がなくなっているわけです。

ところが、iPS 細胞というのは、一旦 iPS 細胞の段階で受精卵に近い状態に戻します。リセットしますから、そこからつくった心臓の細胞は、私が赤ちゃんのとき、もしくはお母さんのお腹にいたときの心臓の細胞に近いと考えられているわけです。

だから、仮定上、私は 51 歳で心臓が非常に悪い状態なのですが、iPS 細胞経由でつくった心臓の細胞は病気になる前の心臓の細胞に近いと考えられます。だから、時には、この技術を細胞のタイムマシンだというふうにおっしゃっていただく場合もあります。つまり、病気になる前の元気な心臓の細胞が大量に得られるわけですから、この細胞を臓器移植の代わりに私自身の心臓に移植して、もう一度、心臓を元気にしようという再生医療がまず期待されます。

もう一つ考えられることは、移植はせずに実験室でその心臓の細胞を長期培養すると、もう一度病気になるのではないかと、私の体の中で起こったことをもう一度、体外、実験室



で再現できるのではないか。そして病気の症状を再現できたら、そこにいろいろな薬の候補を振りかけて病気を治す、もしくは病気の発生を抑えるような薬を開発できるのではないか。再生医療と薬の開発、この二つが私たちが今目指している iPS 細胞の応用です。

この二つを実現するために、今朝ご挨拶された京都大学総長の松本先生のリーダーシップで iPS 細胞研究所という新しい部局を 2010 年につくっていただきました。そして、文科省のご支援で、非常に立派な新しい研究棟を建てていただきました。4 年前は百数十名だったのですが、現在は 300 名近い教職員が、先ほどのビジョンの達成のために日夜頑張っています。

4 年前、研究所ができたときに、私たちは開所式を行いました。多くの関係者にお集りいただきました。そのときに四つのビジョンを掲げました。これは単なる目標ではなく、10 年間でこの四つを達成します、達成しなかったら税金泥棒と呼んでくださいという宣言をしたのです。その四つを一つずつ説明します。

一つ目は、4 年前、できてまだ若い iPS 細胞の技術、よちよち歩きのような技術でしたから、その技術をしっかり確立し、そして知的財産を京都大学がしっかり確保すると、これが一つ目の目標でした。iPS 細胞ができた当時は、この四つの遺伝子で皮膚の細胞からつくっていました。ところが、すぐにこの

iPS 細胞は再生医療には使えないということに気づきました。なぜかという、この iPS 細胞を使って産まれたマウスの子孫が腫瘍をつくってしまうということがわかったのです。腫瘍をつくるような細胞を人間に移植するわけにはいきません。

なぜ腫瘍をつくるかということを調べると、この四つの遺伝子のうちの c-Myc（シーミック）という遺伝子が問題でした。c-Myc はがんを起こす遺伝子、発がん遺伝子として非常に有名な遺伝子なのです。その c-Myc を、しかもレトロウイルスという iPS 細胞の中に残ってしまうベクター（運び屋）を用いていましたので、この方法でつくった iPS 細胞は、後から c-Myc がまた働き出して腫瘍をつくってしまうということがわかつ

iPS細胞研究所
Center for iPS Cell Research and Application (CIRA)

・2010年4月1日 設立

● 構成員

設立当初
150人

→

現在
300人



CIRA研究棟（2010年2月竣工）

iPS細胞研究所:10年間の達成目標

iPS細胞技術の確立、知財確保

再生医療用iPS細胞ストック構築

再生医療の前臨床試験から臨床試験へ
(パーキンソン病、血液疾患など)

患者由来iPS細胞による治療薬開発
(難病、希少疾患など)

iPS細胞研究所:10年間の達成目標

iPS細胞技術の確立、知財確保

再生医療用iPS細胞ストック構築

再生医療の前臨床試験から臨床試験へ
(パーキンソン病、血液疾患など)

患者由来iPS細胞による治療薬開発
(難病、希少疾患など)

たわけです。これは創薬には使えるのですが、再生医療には使えないのです。

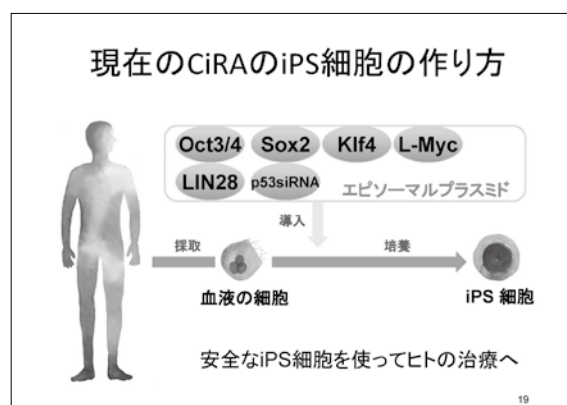
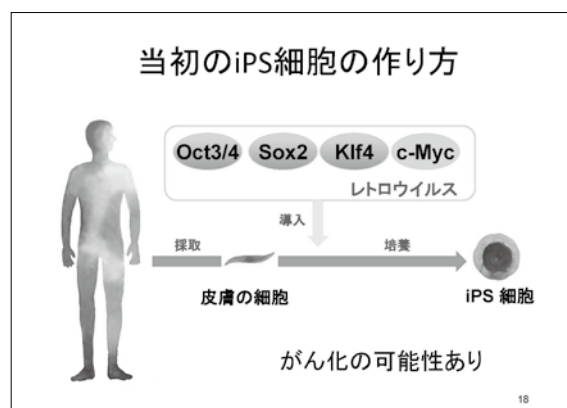
その後、一生懸命研究し、今では導入因子の数は増えているのですが、先ほどの c-Myc は使わずに L-Myc を用いています。L-Myc は c-Myc とは全然違い、発がんの作用はほとんどありません。しかし、iPS 細胞をつくる力は c-Myc よりむしろ強いくらいだということがわかっています。また、レトロウイルスという後々残ってしまうベクターではなくて、プラスミドという、細胞内からすぐに消えてしまうような方法で現在は iPS 細胞をつくっています。

また、皮膚の細胞をいただくのは、ちょっと大変ですから、現在は採血させていただいた血液の細胞から、この安全な方法で iPS 細胞がつかれるようになりました。現在は、こういった方法で再生医療の実現を進めています。

知財、特許につきましては、研究所独自で知財の専門家を集めて、製薬会社などの知財担当者をリクルートして来ていただきました。彼ら彼女らの頑張りで、現在、iPS 細胞樹立に関する基本特許を日本やアメリカ、ヨーロッパを含む 28 か国、それから香港で成立させ、京都大学が特許を保有しています。

特許というのは、民間企業にとっては、ある技術をその企業が独占するための手段です。京都大学にとっての iPS 細胞特許は、独占させないための手段です。例えば、アメリカのベンチャー企業が、こういう特許を持ってしまうと、そのベンチャー企業しか iPS 細胞研究はできない。もしくは、ほかの人が使おうとすると、多額のライセンス料を払わないと使えないという状況になる可能性があります。それを防ぐために、私たちは京大がこの特許を押さえることに研究と同じぐらいの力を注ぎました。その成果で何とか基本特許は押さえることができました。このように、一つ目の達成目標は相当部分、達成できたと思っております。

二つ目が、再生医療用の iPS 細胞ストックをつくり、日本国内を含む世界に提供することです。先ほど言いましたように、患者さん一人一人から iPS 細胞をつくることができま



す。したがって、例えば、受精卵を使うというような倫理的問題はございません。それから、ご本人の細胞ですから拒絶反応も回避できると考えられます。

しかし、移植用の細胞をつくるというのは、実験用の細胞をつくることに比べて、100倍以上に大変です。普通の実験室ではつくれません。無菌室、クリーンルームでつくらないといけません。ですから、ものすごくお金がかかります。

一人ひとりの患者さんから移植用の iPS 細胞をつくろうと思うと大変な費用がかかるのではないかと思います。それと時間がかかります。iPS 細胞をつくって、増やして、そして目的の細胞に分化させるまでに数か月、半年という時間がかかってしまいます。病気やけがによっては半年も待てない。けがをされたら、数週間以内に治療しないと治療効果が期待できないというものもありますので、半年もかかっていたのでは間に合わないのです。

患者さんご本人の iPS 細胞の研究も続けていますが、それに加えて、あらかじめ、健康なボランティアの方から iPS 細胞のストックをつくっておこうという計画を今進めています。これが再生医療用の iPS 細胞ストックです。

京都大学医学部附属病院では、2011年から既に iPS 細胞外来という外来があります。そちらで、このストックに協力していただけるという意味を表明していただいた方に来ていただいて、説明をして、同意書にサインをしていただいて、いろいろな検査をして、そして iPS 細胞をつくるための血液も採取させていただいています。

そして、その血液を CiRA (サイラ)、私たちの研究所の英語名 Center for iPS Cell Research and Application の頭文字をとって CiRA ですが、こちらに持ち込み、GMP レベルというのが、先ほど言いました非常にきれいな状態で細胞をつくるというレベルのことです。この GMP レベルで iPS 細胞を製造します。

無埃衣などを着用し、ばい菌が細胞に行かないように注意してつくるわけです。こうしてつくった iPS 細胞を液体窒素で凍らせ、iPS 細胞ストックをつくり、これを全国の研

iPS細胞研究所:10年間の達成目標

iPS細胞技術の確立、知財確保

再生医療用iPS細胞ストック構築

再生医療の前臨床試験から臨床試験へ
(パーキンソン病、血液疾患など)

患者由来iPS細胞による治療薬開発
(難病、希少疾患など)

21

iPS細胞による再生医療を実現するために

患者さん本人からiPS細胞を作ると

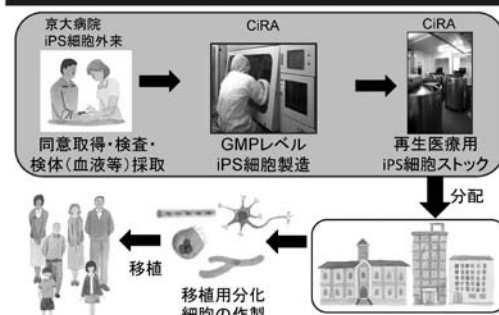
倫理的問題、拒絶反応を回避

しかし、お金と時間がかかる

再生医療用iPS細胞ストック

22

京都大学再生医療用iPS細胞ストック



究・医療機関、また国外の機関に分配して、そこで移植用の細胞をつくっていただき、再生医療に使うということがこの事業の計画であります。

既に何人かの方は、「えっ、でも、これ他人の細胞でしょう」と、「拒絶反応はどうするんですか」と思われると思います。そのとおりです。輸血の場合は拒絶反応を減らすために血液型を合わせます。赤血球の血液型は、A型、B型、AB型、O型、RH±、それぐらゐを合わせると拒絶反応がゼロにはならないと思いますが非常に小さくなります。間違えると大変なことになります。

赤血球以外の細胞の移植の場合は、HLA型と呼ばれる細胞の血液型のような型を合わせる必要があります。これを合わせると拒絶反応が、合わせない場合に比べて、かなり小さくなるのが期待されています。

ところが、このHLA型は、ABOの血液型に比べると、何万種類とあります。種類が多い上に、お父さんと母さんから、それぞれ違うHLA型の遺伝子を遺伝し、その組み合わせになりますので、基本的に偶然に同じHLA型を持っている人というのは、まずいません。この会場に数百名の方が来ていただいています、たまたま同じHLA型の人がいればびっくりします。唯一の例外は一卵性双生児。この場合だけは、HLA型は一緒ですが、それ以外は、親子であっても、兄弟であっても違います。

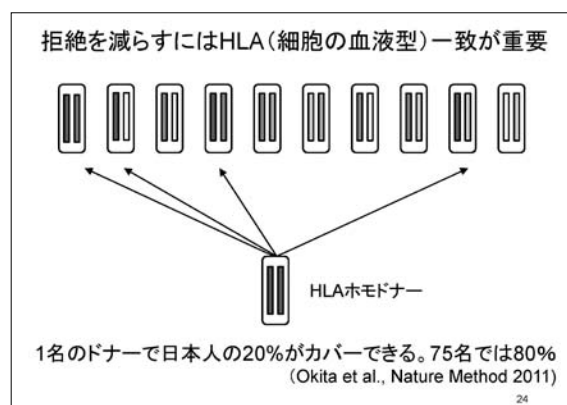
ここに10個の細胞を模式図に示しています。10人の人のHLA型を色で示しています。お父さんとお母さんから違う色を遺伝しまして、同じ色の組み合わせは10人の中ではありません。

ということは、この10名にHLAがマッチするiPS細胞ストックをつくろうと思うと、結局この10名全員からつくらないとだめになり、ここにおられる500名ぐらいの方用のストックをつくろうと思うと皆さんから血液をいただいて、あらかじめストックをつくる必要が生じてしまいます。それではあまり意味がないわけです。時間はセーブできるかもしれませんが、お金はセーブできません。

ところが、この中にも多分1人か2人は、たまたまお父さんとお母さんから同じHLAの遺伝子を遺伝した方がおられるかもしれません。こういった方をHLAホモドナーといいます。

ところが、この中にも多分1人か2人は、たまたまお父さんとお母さんから同じHLAの遺伝子を遺伝した方がおられるかもしれません。こういった方をHLAホモドナーといいます。

この下のたった1人のHLAホモドナーの方からつくったiPS細胞をストックとして準備すると、上の10名のうちの何人に移植ができるかというと、この4名に移植できるようになります。なぜかという、この矢印の先の4名の方は、赤とそれ以外の違う色を持っていますから、下の赤しか持っていない方から細胞移植されても、赤しか来ないので、もともと赤を持っていますから自分と区別できないという道理になります。



この道理で日本人のHLAの分布から計算すると、日本人で一番頻度の多いHLA型をホモでお持ちの方、多分この中にも1人か2人おられると思いますが、そのたった1名からiPS細胞をつくるだけで、何と日本人の20%がカバーできる。さらに違う型のホモドナーの方を75名見つけてくると日本人の80%、140名見つけてくると日本人の90%をカバーできるということがわかっています。私たちの今の目標は、日本人の80%、90%ぐらいをカバーするiPS細胞ストックをつくるというのが目標であります。現在、順調に計画が進んでおります。

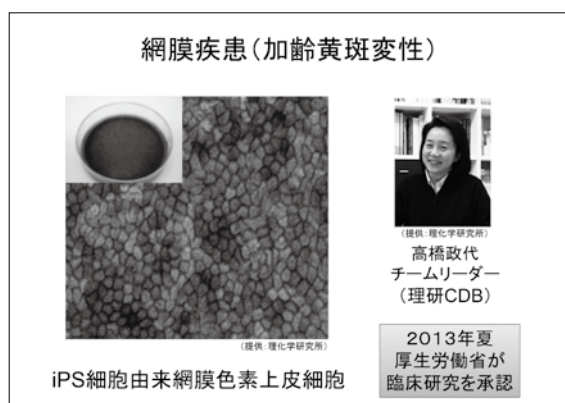
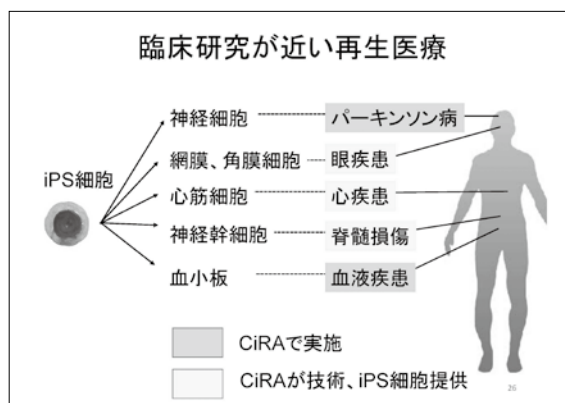
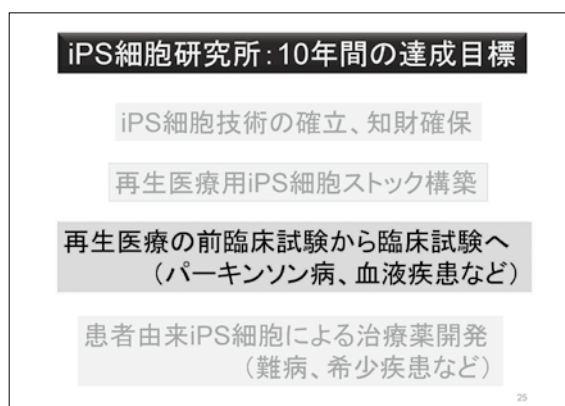
三つ目の私たちの達成目標は、そういったiPS細胞を使って、実際に再生医療の前臨床試験、これは動物を使って安全性や効果を確認する研究です。そして前臨床試験を終えて、実際の患者さんにご協力いただく臨床研究、臨床試験を始めることです。

これにつきましては、日本は2007年以降、文科省を中心として非常に大きなご支援をいただいております、世界の中でトップを走っています。iPS細胞を使った再生医療に関しては、間違いなく世界一です。これらの幾つかの病気については、数年以内に実際の臨床研究が始まると期待しています。

赤で示しましたパーキンソン病と血液疾患については、私たちiPS細胞研究所と京大医学部附属病院で臨床研究を行う予定です。黄色の疾患につきましては、ほかの施設、理化学研究所、大阪大学、慶應義塾大学で臨床研究を行う予定ですが、私たちも、そのiPS細胞をつくるというところで最大限の協力をしております。

一番近いのが神戸の理研発生・再生科学総合研究センターの高橋政代先生が先導されている加齢黄斑変性、網膜の病気で視力が低下してしまう病気で、日本人の失明原因の上位に入っていると思いますが、この病気の方に、iPS細胞からつくった網膜の細胞をシート状にしてこれを移植します。

これは、既に去年、厚生労働省によって承認されていますので、年内に最初の移植が始まると期待しています(2014年9月に、移植実施)。私たちも、その最初に移植する



iPS 細胞の評価を iPS 細胞研究所で行うという形で、最大限協力しております。

私たちの研究所では高橋淳教授。彼は脳外科医であります、パーキンソン病の研究に取り組んでいます。このパーキンソン病というのは、頭の中のドーパミンという物質をつくる、たった1種類の神経細胞の機能障害で起こってしまう病気です。この病気になってしまうと、スムーズに動けなくなるんです。歩こうと思っても第一歩が踏み出せない。何とか踏み出すと今度は逆に止まれなくなって、どんどん速くなって、ぶつかるまで止まらない。字を書こうと思うと、なかなか書けない、でも書き出すと、どんどん、どんどん小さくなって、最後は読めないぐらいの字になってしまうというような症状があり、患者さんがどんどん増えている大変な病気です。

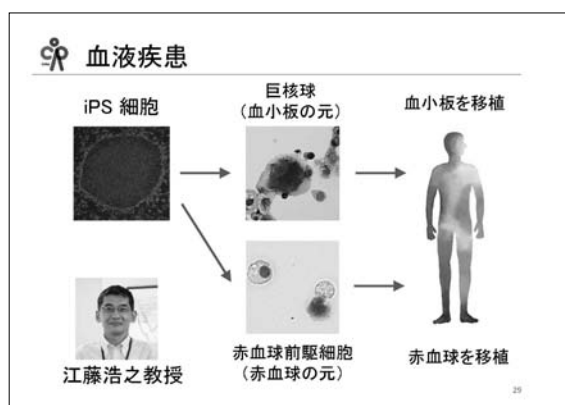
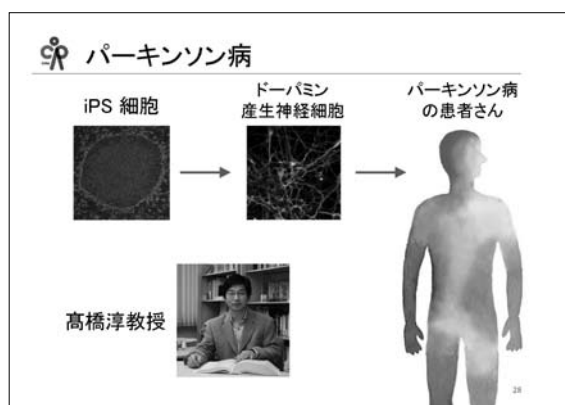
この病気に対して iPS 細胞からつくったドーパミン産生神経細胞を移植して治療しようという研究です。現在は猿のモデルで効果と安全性を見ておられますので、こちらも数年以内に臨床研究を始めるのではないかと思います。

ちなみに、この高橋淳先生と前の高橋政代先生はご夫婦です。日本の再生医療を引っ張っている、すごいご夫婦でありまして、大変尊敬するお二人であります。

もう一人、私たちの研究所の江藤浩之教授。この先生は iPS 細胞から血小板や赤血球をつくることに成功しております。現在、日本では輸血は献血によります。それで何とかいけているわけですが、ご存じのように、どんどん日本は高齢化社会になっていって、献血をする年齢の方が減っていくのが確実です。今のまま行くと、今後 10 年、20 年で間違いなく輸血用の血液、献血は足りなくなります。

これを防ぐ方法は二つしかありません。子どもさんの数を増やすか、それは政治家の方にやっていただくとして、もう一つは、献血に代わる新しい血液の供給方法をつくる。これは研究者、科学者の仕事でありまして、江藤先生は、それを一生懸命やっています。江藤先生は、iPS 細胞から安全な血小板や赤血球をつくることに成功されています。今の課題は量的なものです。大量にどうやってつくるか。それは企業と連携して、どんどん進められていますので、こちらも数年以内に臨床研究に進むと思います。

さらに脊髄損傷です。元整形外科医、元ラガーマンとしては、これは何とかしたい。これは慶應のグループと iPS 細胞からつくった神経の前駆細胞を脊髄損傷の患者さんに移植



するという研究を進めています。

既にネズミでは効果と安全性を確認しています。ちょっとかわいそうなのですが、慶應の整形のグループが、ネズミの胸、胸髄部分で脊髄損傷、不完全麻痺モデルをつくるという研究をしています。人間の医療を実現するためには、まず動物で安全性と効果を確認します。いきなり人間で試すわけにはいかないわけです。

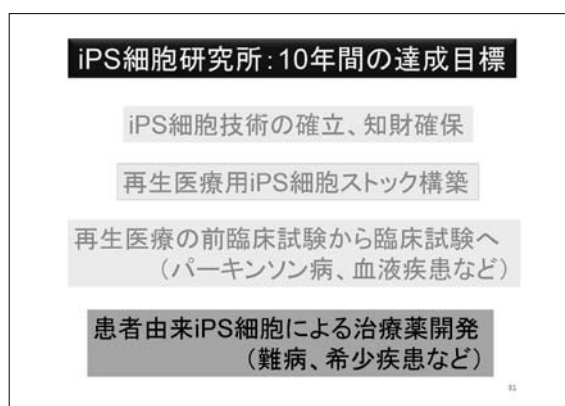
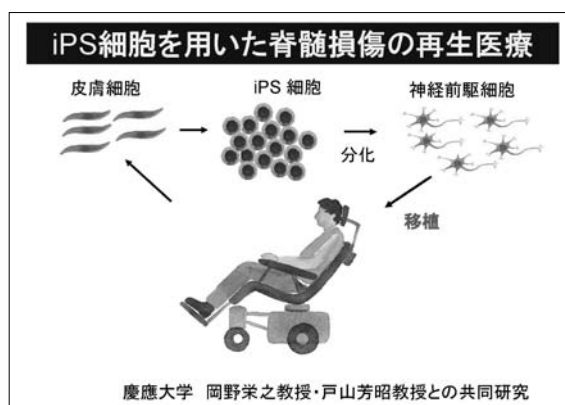
左側が治療していないネズミでありまして、このように胸の部分ですから、後ろ脚が不完全麻痺で引きずって歩いています。このモデルに iPS 細胞由来の神経細胞を移植したのが右側のネズミでございます。そうしますと完全とはいかないんですが、この程度までは回復するということが確認されています。人間でも、ぜひ、これを実現させたい。

同じことを既に小型のサルのマーモセットでは確認していますので、これも慶應のグループを中心に数年以内に、何とか人間の治療に役立てたいと思っています。このように3番目の達成目標も順調に進んでいます。

4番目、最後の達成目標が創薬です。患者さん由来の iPS 細胞を用いて薬をつくりたい。特に、日本の中で患者さんが100人とか1000人しかいないような難病、希少疾患と呼ばれている病気については、製薬企業はなかなか本格的に研究していただけないのです。利益が上がらないからで、だから大学で薬の候補となる物質を見つける研究を進めています。

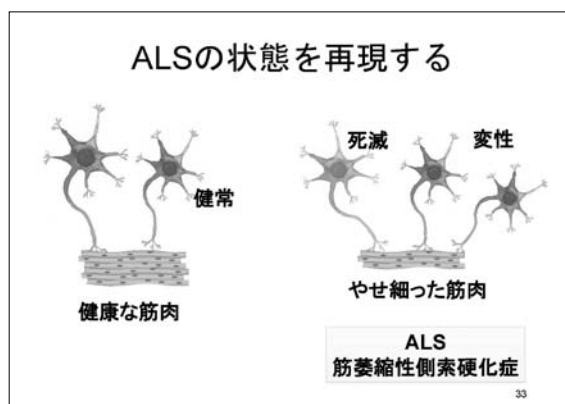
iPS 細胞は、難病研究にとって非常に力になります。もう一度、ALS を例に挙げます。ALS というのは、全身の筋肉が進行性に麻痺していく。100年以上前から、この病気の存在はわかっていて、多くの研究者が一生懸命研究してきたのですが、薬ができない。医学研究の敗北の象徴の一つだと思っています。

多くの病気では、同じような症状を示すネズミ、犬、猿のモデルがあります。そのモデルを使ってまず薬がつくられて、動物で効いた薬が人間でも効く可能性があります。ALS の場合もネズミのモデルがあります。そのネズミのモデルで、ネズミにはよく効く薬が



幾つもつくられました。しかし、残念ながら人間には全く効かない。この病気に関しては、動物のモデルはだめで、人間の細胞を使わないといけないということがわかっています。

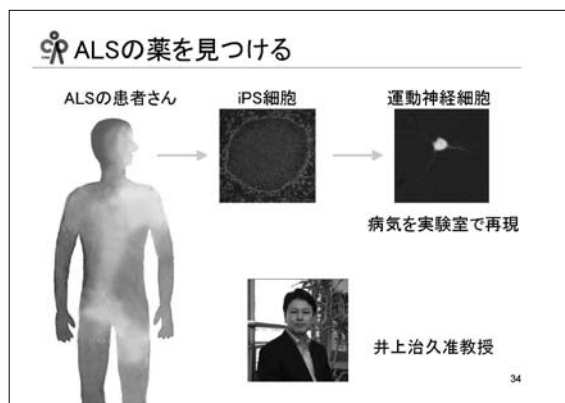
この病気、実は筋肉の病気ではないのです。筋肉が麻痺するんですが、運動神経が原因だということがわかっています。「筋肉を動かせ」と命令するのは脳です。その命令を筋肉に伝えるのが運動神経です。この運動神経が何らかの原因で死んでしまったり、機能障害を起こす、それがこの病気の原因です。だから実は筋肉は病気ではないのですが、命令が伝わらないから動かさないのです。その結果、使われないから痩せてしまう、萎縮してしまうことになります。



この病気の研究をするためには、患者さんから運動神経をいただく必要がありますが、運動神経というのは採取したら、その行き先の筋肉が動かなくなりますから、患者さんであっても、ボランティアの方であっても、運動神経をいただくわけにはいきません。

もしかしたら、患者さんとか亡くなった瞬間に、細胞はまだ生きていますから、亡くなった瞬間に運動神経を採取したら研究には使えるかもしれません。しかし、運動神経というのは全く増えません。ですから、たとえ少し何らかの方法で入手できたとしても、すぐになくなってしまって十分な研究ができない。

そういう限界があったのですが、iPS細胞ができたことによって、運動神経をいただかなくても、患者さんから皮膚や血液の細胞さえ少しいただいたら、それをiPS細胞に変えることができます。そしてiPS細胞として大量に増やして、増やした後で運動神経をつくり出すことができます。これによって、患者さん由来の運動神経を大量に研究者が初めて使えるようになりました。私たちの研究所では、井上治久准教授（現・教授）がこの研究をしています。



彼は、もう5年以上前からこの研究をしています。健康なコントロールの方、そして患者さん、たくさんの方々の協力でiPS細胞をつくっています。iPS細胞の段階では違いがわかりません。ところが運動神経をつくると、すぐに異常を発見しました。

運動神経というのは、頭から指とか足まで命令を伝えるんです。ですから、長いものでは1メートル近い突起があり、多分人間の中では一番長い細胞だと思います。実験室でつくっても、1メートルも伸ばさないのですけれども、何センチかの突起を伸ばします。

A L S 患者さんからつくった運動神経は、この突起が十分伸びない。統計をとると半分ぐらいしか伸びないということがわかっています。これが患者さんの病気とどれだけリンクしているか、病気の原因の説明になるかというのは、これから、まだ調べていく必要があるのですが、少なくともヒントにはなると考えています。

このヒントを用いて、今私たちの研究所で何万種類という薬の候補を既に手に入れています。これを、ロボットシステムで、1個1個、患者さんからつくった運動神経にふりかけて、短い突起を長くする、正常に戻す薬はないかという薬の探索を今急ピッチで進めています。この四つ目の創薬が達成するのが一番難しいのではないかなと感じています。

なぜかという、創薬というのは、非常に長い、いろいろなプロセスが必要です、既に4年経ちましたが、あと6年で達成できるかどうか、これから勝負どころですが、何とか達成したいと思っています。たまたま6年後、2020年にオリンピックが日本に来ることになりました。オリンピックに向けて、選手、関係者が一生懸命に努力されていますが、私たちも同じ2020年までに、この四つを達成するべく、今必死になって頑張っています。

あと5分ほど時間が残っていますので、iPS細胞と生命倫理について簡単に議論したいと思います。

私たちがiPS細胞をつくろうと思ったのは、ES細胞が持つ受精卵を使うという倫理的問題、生命倫理上の問題を何とか解決したいというのが動機の一つでありました。そして、それが今、iPS細胞という形で実現したわけです。もはや受精卵を使う必要はなくなったわけです。患者さんやボランティアの方の血液とか皮膚細胞を少しだけいただいたら、ES細胞と区別のつかないiPS細胞がつかれるわけです。

2006年にiPS細胞ができたとき、報道では、倫理的問題のない万能細胞という報道もしていただきました。しかし、それは本当か、倫理的問題はないのか。今日私が最後に皆さんにお伝えしたいのは、どんな科学技術でも倫理的問題がない科学技術というのは

CiRAにおける創薬プロジェクト



約5万種類の候補物質
ロボットシステムで評価

35

iPS細胞研究所: 10年間の達成目標

iPS細胞技術の確立、知財確保

再生医療用iPS細胞ストック構築

再生医療の前臨床試験から臨床試験へ
(パーキンソン病、血液疾患など)

患者由来iPS細胞による治療薬開発
(難病、希少疾患など)

36

iPS細胞と倫理

——— 受精卵の利用 ———

倫理的な問題は無い?

ないのではないかとということです。

iPS 細胞は、一つの生命倫理上の問題を解決しようとしてつくり、その問題は解決できたと思いますが、今新たな問題を生み出しています。それは iPS 細胞という新しい技術で、これまでできなかったことが、できるようになりつつあるからです。

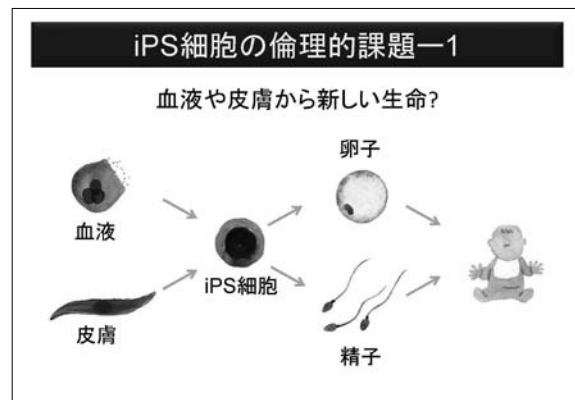
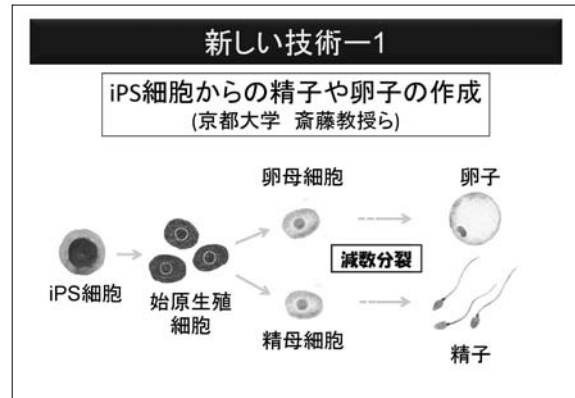
一つは、iPS 細胞から体のいろんな細胞に加えて、精子や卵子といった生殖細胞も理論上はつくれるわけです。そして実際、京都大学の斎藤通紀先生、非常に優秀な先生ですが、彼の素晴らしい研究で、既にネズミの iPS 細胞から卵子と精子をつくって、それを受精させることによって新しい生命が誕生しました。まだネズミです。今、彼は猿や人間でも同じことができないかということを調べています。もっと時間がかかるかと思っていたんですが、たった一人の斎藤先生という若い研究者の力で、想像以上の早さで研究が進んでいます。

そうなってくると血液や皮膚の細胞を少し入手すると、そこから iPS 細胞をつくって、その iPS 細胞から血液や皮膚を提供した人の卵子や精子ができてしまう可能性、さらには新しい生命さえできてしまう可能性が、SF ではなくて本当に夢ではなくなってきました。

これは不妊で悩む多くの方にとっては福音になる可能性もある素晴らしい技術ですが同時に、どこまで本当にやっていいのか。その気になれば本人が知らない間に、抜けた髪の毛から iPS 細胞をつくって、知らない間に精子とか卵子をつくるといったことも、将来できるようになる可能性があるわけですし、皮膚や血液から新たな生命をつくるということも、理論上はできるかもしれません。

もう一つの新しい技術、これは東京大学の中内教授たちの技術です。マウスの体内でラットの膵臓をつくる。マウスとラットというのは、両方ネズミですが、全然違う種類のネズミであります。マウスというのは、30 グラムぐらい、このポインターぐらいの大きさですが、ラットというのはこの数倍あって全然違います。そのマウスの体内でラットの膵臓をつくる。もしくはラットの体内でマウスの膵臓をつくる。

どんな方法かというと、いろいろな遺伝子を破壊するという方法で、膵臓に必須の遺伝子をつぶしてしまって、膵臓ができないマウスというのがつくられています。膵臓は1個しかなくて、膵臓がないと、哺乳類は生きていけないですから、普通は、このまま生まれ



てきません。お母さんの子宮の中で死んでしまいうんですけれども、その膵臓ができないはずのマウスの受精卵に、正常なラットからつくった iPS 細胞を移植します。

そうすると、ラットの iPS 細胞は膵臓に分化できますから、普通だったらこのマウスは膵臓ができないんですが、iPS 細胞から膵臓ができてしまって、結果として生まれてきたマウスの中には、ラットの iPS 細胞由来の膵臓ができています。

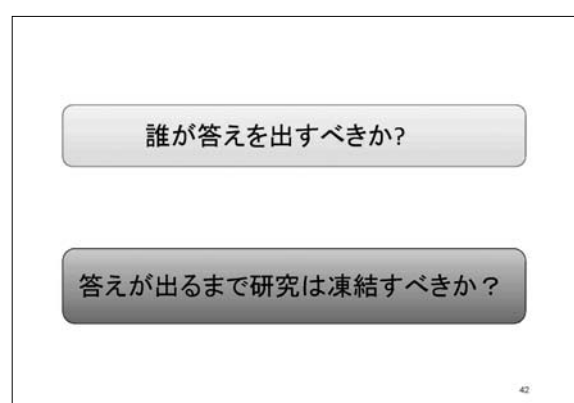
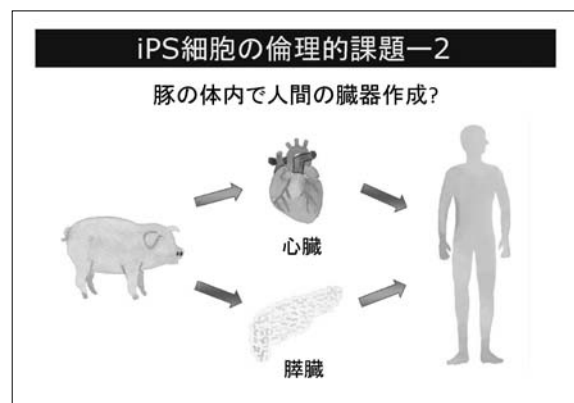
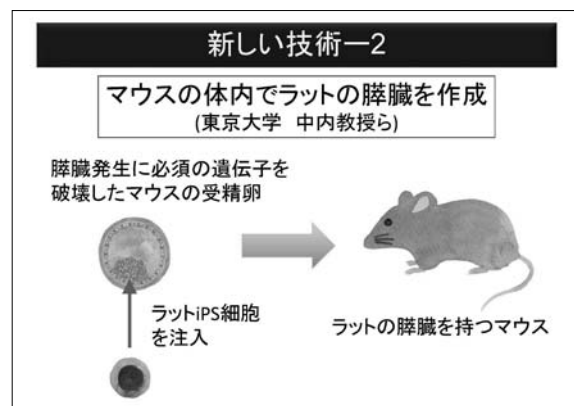
ラットの膵臓は、本当はマウスの膵臓より 10 倍以上大きいのですが、マウスの体の中でつくと、本来のマウスの膵臓と同じ大きさになる。これはこれで科学的におもしろいのですけれども、これと同じ技術で、今、中内先生が研究を進められています。例えば心臓や腎臓をできなくした豚、普通だったら生まれてこない豚で、その豚の受精卵に人間の iPS 細胞を入れることによって、豚の中で人間の心臓や腎臓をつくるということを研究されています。これも、もはや SF ではありません。

先ほど日本では心臓移植がほとんど行えない、たくさんの方が臓器移植を待っている間に亡くなっていると言いましたが、移植のための臓器を豚の体内でつくることのできる可能性ができてきたのです。

しかし、これも本当にいいのかという議論は当然あるわけです。誰がこういう新しい技術に Yes or No という答えを出すべきか。

また、そういう答えが出るまで研究は凍結するべきなのか、これは非常に大きな問題です。私たち研究者は自分の技術はやっぱり素晴らしいんだと、人類のためにやっているんだと当然思ってやっています。しかし、同じ技術を一般の方々は、いや、それは怖い、そんなことして本当にいいんだろうかと思われる方が多いかもしれません。同じ技術の両面を見ていると、その間のコミュニケーションが、とても難しいんですね。

私たちは難しいことを難しく言うことは得意です。簡単なことを簡単に言うのは実は難しいのですが、もっと難しいのは、難しいことを正確にかつ簡単に説明することは本当に難しい。ある特殊なトレーニングを受けた、専門のトレーニングを受けた人しかできない



と思います。

そういう専門家、科学コミュニケーター、科学者ではなくて科学コミュニケーター、科学の知識もあるし、コミュニケーション能力も高いと、そういう人が日本ではまだ少ないのですが、こういう人たちが、私たち科学者と一般市民の間を取り持つ、それが生命倫理を考えていく第一歩だと私は考えています。

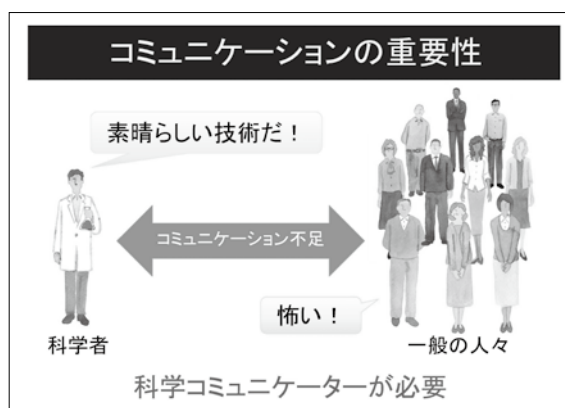
今言ったような研究内容をどう適正に発信していくか。10のことを10伝えたいんです。10のことを100と言ってしまったら、また10のことを1しか伝えなかったらだめなんです。しかし、10のことを10というのは本当に難しいです。

また、研究に伴う関連法や規制の整備と遵守。これは、動物施設に関しましては、しっかり管理しておりますので、ぜひご信頼をいただきたいと思っております。また、研究者の倫理感覚の向上、こういったことが必要です。

私たち iPS 細胞研究所では、上廣倫理財団のご寄附をいただき、昨年、上廣倫理研究部門という新たな部門を設置し、生命倫理を専門に考える教員を2名、研究員を1名（現在は3名）という体制になっています。この体制で、iPS 細胞を中心とした生命倫理問題にも積極的に関わっていきたいと考えております。

現在、私たちは四つの達成目標を、あと6年で達成すべく、また自分たちの行っている、この新しい生命科学の技術を皆様に出るだけガラス張りにして、正確に伝えていく、生命倫理の発信地にもなる、そういう努力を今後も粛々と進めてまいりたいと思います。

東北の皆様も復興に向けて、大変な時期がこれからも続くと思います。私たちも今、一生懸命頑張っています。違う形ではありますが、一緒に頑張っていきたいと思っております。本日はご清聴、誠にありがとうございました。



解決法

- ✓ 研究内容の公開、発信
- ✓ 関連法や規制の整備、遵守
- ✓ 研究者の倫理感覚の向上

上廣倫理研究部門の設置

上廣倫理財団のご寄付を得て、iPS細胞に関わる倫理的、社会的、法的課題の解決に向けた研究を推進する部門として設置

 部門長・准教授 藤田みさお	 准教授 八代嘉美	 研究員 鈴木美香
--	--	--



ご静聴有難うございました



今後とも、ご支援をよろしくお願い申し上げます

46